

**NÜCHTERN - MAGNESIUM, - CALCIUM
UND - NATRIUM IM URIN VON PATIENTEN
MIT RENALER CALCIUM - LITHIASIS**

von

Ingrid Schlenk, geb. Held

aus

Neuenmarkt

Aus der Urologischen Abteilung
der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. A. Sigel

NÜCHTERN - MAGNESIUM, - CALCIUM UND - NATRIUM IM URIN VON PATIENTEN MIT RENALER CALCIUM - LITHIASIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Ingrid Schlenk, geb. Held

aus
Neuenmarkt

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P.O. Schwille

Korreferent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 19. August 1975

Herrn Priv.-Doz. Dr.Dr. P. O. Schulle bin ich für die
Überlassung des Themas und die mir gewährte Hilfe und
Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung	1
Patienten und Methoden	2
Ergebnisse	4
Diskussion	6
Zusammenfassung.	10
Legenden, Abbildungen und Tabellen.	12
Literaturverzeichnis	23
Lebenslauf	29

EINFÜHRUNG

Die Urin-Ausscheidung von Magnesium, seine aktuelle Harnkonzentration und deren mögliche inhibitorische Rolle bei der Entstehung von calciumhaltigen Konkrementen war seit der ersten Mitteilung von Hammarsten (10) Gegenstand zahlreicher klinischer, tierexperimenteller und in vitro-Studien. Jüngere Berichte über die Existenz einer absoluten oder relativen (im Verhältnis zu Urin-Calcium) Hypomagnesiurie beim Steinkranken sind widersprüchlich. Zumeist entstammen sie der Untersuchung von Populationen, welche hinsichtlich Begleiterkrankungen, wie hyper- und normocalcämischer Hyperparathyreoidismus (HPT), Hochdruck, Diabetes mellitus etc. nicht vergleichbar sind oder keine Rücksicht auf Diätgewohnheiten, Alter, Geschlecht oder Konkrementtyp nehmen. (6;22;23;25;40;43).

Die am besten dokumentierte Studie über Beziehungen zwischen Magnesium und Calcium unter einen freien Diät berücksichtigt Oxalsäure (13), aber nicht Natrium. Unter nierenphysiologischen Aspekten soll nach Walser (41;42) eine Abhängigkeit zwischen Natrium und Calcium unter verschiedenen basalen und experimentellen Bedingungen bestehen. Nicht einheitlich sind die Auffassungen bezüglich einer funktionellen Koppelung von Calcium- und Magnesiumclearance bzw. jener von Natrium und Magnesium. Erhöhte renale Calcium-Ausscheidung bei unkomplizierter Calcium-Lithiasis und häufig hohes Urin-Natrium bei primärem HPT mit calciumhaltigen Nierensteinen sind wohlbekannte klinische Symptome. In jüngster Zeit wurde von Coe et al. (4) über erhöhtes peripher zirkulierendes Parathormon in einem hohen Prozentsatz von Calcium-Steinkranken berichtet. Bei solchen Patienten fehlen bisher Hinweise für erhöhtes Urin-Natrium und seine Koppelung mit Calcium bzw. Magnesium sowie Magnesium-Bilanzstudien. Für den primären HPT wurden letztere von King und Stanbury (15) sowie von Heaton und Pyrah (11) mitgeteilt. Offensichtlich eignen sich randomisierte Proben aus 24-h-Urin auch dann nicht zur Bewertung solcher Zusammenhänge, wenn die Gruppen strenger klassifiziert sind (s. Patienten und Methoden).

Die Absicht der vorliegenden Arbeit war, die Mineralausscheidung bei erwachsenen Steinbildnern und gesunden Vergleichspersonen unter strengeren Bedingungen zu studieren, sowie die Beziehungen jener zum Urin-Natrium und zyklischen Adenosinmonophosphat (cyclic AMP). Nach einer nächtlichen Fastenperiode (12-15h) kann der direkte Einfluß enteraler Absorptionsprozesse auf die Urinmineralien weitgehend vernachlässigt werden, d.h. letztere sind fast ausschließlich durch ihre Serumkonzentration und Nierenfunktion determiniert. Dieses Prinzip erschien als brauchbarer Kompromiß für den Vergleich von Gesunden und Steinkranken. Die Ergebnisse beweisen, daß letztere relativ zu wenig Magnesium ausscheiden, obwohl Hypomagnesiurie und Hypercalciurie keine allgemeinen Symptome dieser Störung sind. Dem erhöhten Urin-Natrium könnte beim Zustandekommen der Hypercalciurie eine übergeordnete regulative Rolle zukommen.

PATIENTEN UND METHODEN

Alle Untersuchungen wurden an 2 Populationen von Erwachsenen (Kontrollen, Steinbildner) zwischen September 1973 und August 1974 durchgeführt. Sie wurden bezüglich Alter, Geschlecht und Körperoberfläche geschlossen zueinander geordnet. Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Laboratorium fühlten sich alle klinisch gesund (keine Fälle mit Hochdruck oder Diabetes mellitus eingeschlossen), ihre körperliche Untersuchung und die Vorgeschichte ihrer Nierenfunktion ergaben keinen Hinweis für krankhafte Veränderungen. Beide Populationen wurden entsprechend Tab.1 unterteilt:

Kontrollen (n=60); sie umfassen Medizinstudenten sowie Mitarbeiter aus der Klinik und dem Laboratorium. Ein routinemäßig angefertigtes biochemisches Suchprogramm (Autoanalyzer Technicon, Typ SMA; 12-Kanal) ergab für alle Normalwerte; Steinbildner (n=60); ambulante Patienten mit einer wohlbekannten Harnsteinanamnese (mineralogische Analyse: Oxalat, Phosphat und Mischkonkremente) während der 12 Monate, die der Studie vorausgingen. Entweder erforderte die Harnsteinkrankheit eine konservative Behandlung oder eine chirurgische Intervention.

Patienten mit primärem HPT wurden durch minutiöse Überprüfung des Gesamtcalciums und seiner biologischen Fraktionen identifiziert und von der Untersuchung ausgeschlossen (Normalbereich für ionisiertes Calcium bis 5 mg/dl). In den meisten Fällen wurde außerdem zyclisches AMP/Tag im Urin studiert und als normal beurteilt.

Alle Individuen wurden brieflich angewiesen, während 2 Wochen vor der Untersuchung gewöhnliche deutsche Hausmannskost zu sich zu nehmen, wobei lediglich lebensnotwendige Medikamente und bei Frauen Antikonceptiva erlaubt waren. Nach einer strengen nächtlichen Fastenperiode von 12 - 15 Stunden Dauer wurde eine endogene Kreatinin-Clearance über 2 Stunden mit Normalisierung der Daten auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche durchgeführt. Venöse Blutproben aus einer Vorarmvene wurden in der Mitte der 2-stündigen Sammelperiode unter minimaler Stauung entnommen. Die individuellen Serumwerte der Gruppen dieser Studie werden in Tab.1 dargestellt und von repräsentativen Gruppen die Urinausscheidung/24 Stunden in Tab.2.

Analytische Bestimmungen: Anaerobisch entnommene Serumproben wurden unter Überdruck entsprechend der von Putman (31) angegebenen Methode mit geringer Modifikation ultrafiltriert (gereinigter Stickstoff, 3 kg/cm^2). Verwendet wurden geschlossene Kammern (Fa. Millipore; Neu-Isenburg) mit einem inneren Durchmesser von 25 mm und eine Feucht-Membran aus Cellulosenitrat (Fa. Sartorius; Göttingen). Die Konzentration von Magnesium und Calcium im Ultrafiltrat, Serum und Urin wurde mittels Atomabsorptionsphotometrie gemessen (Gerät PMQ II; Fa. Zeiss; Oberkochen) unter direkter komplexometrischer Titration mittels EDTA; Natrium mittels Emissions-Flammenphotometrie. In den Clearance-Daten fehlen Korrekturfaktoren sowohl für das spezifische Volumen der Plasmaproteine, der gelösten Substanzen und des Gibbs-Donnan-Effekts. Kreatinin wurde nach Bonsness und Tausky (2), cyclisches AMP im Urin entsprechend der kompetitiven Proteinbindungsanalyse nach Gilman (9) unter Verwendung eines Vielfachfilters für die Trennung von gebundenem und freiem Nucleotid bestimmt.

Statistische Auswertung:

Zuletzt stellten Morgan und Robertson (24) heraus, daß die Werte für Urin-Calcium pro Tag sowohl bei Gesunden als auch bei Calcium-Steinkrankheit nicht einer Normalverteilung nach Gauss folgen, sondern daß die Häufigkeitskurve im Bereich der niedrigen Werte gestaucht ist. Sie führen dies auf einen zweiten Verteilungstyp von Grenzwerten in diesem Bereich zurück. Aus der Darstellung des Urin-Natriums im einfachen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb.1) und der logarithmischen Darstellung von Mg-, Ca- und cAMP-Excretion erscheint es vernünftig, auch für die Ausscheidung anderer Bestandteile des Urins Steinkranker eine andere als Normalverteilung anzunehmen. Aus praktischen Erwägungen haben wir uns entschlossen, arithmetische Mittel $\pm$ 1mittlerer Fehler (SEM) in den Tabellen und Abbildungen darzustellen. Wo dies nicht der Fall ist, wird in der zugehörigen Legende eine entsprechende Erklärung angegeben. Die Prüfung auf signifikante Gruppenunterschiede in der Tab. 3 resultierte aus der Anwendung eines 2-seitigen t-Tests (Student) für ungepaarte Daten. Zugrunde gelegt wurde eine minimale Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. In allen anderen Darstellungen kam der parameterfreie Rangsummentest nach Wilcoxon zur Anwendung. Korrelationskoeffizienten wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate errechnet, wobei in der Mehrzahl eine unbekannte Variable in die Berechnung einging. Für die Beziehungen zwischen divalenten Urinkationen und Urin-cAMP wurde außerdem Multivarianten-Analyse durchgeführt.

ERGEBNISSE

1. Urin-Magnesium, -Calcium und -Natrium (Tab. 3) :

Mit Ausnahme von Älteren männlichen (>40) Steinpatienten ist Magnesium immer niedriger als in der zugehörigen Kontrollgruppe (n.s.). Mit zunehmendem Alter wird eine fallende Tendenz in allen untersuchten Parametern bei Gesunden und Patienten beobachtet.

Calcium verhält sich umgekehrt und besonders Ältere Steinkranke (>40) haben signifikant höheres Urin-Calcium als Gesunde. Die Ursache ist nicht eine stärkere Erhöhung des Calciums bei Patienten, sondern seine relative Abnahme in den Kontrollgruppen (s. Abs. 3). Die Calcium-Clearance und fraktionelle Ausscheidung sind in allen Patientengruppen vergleichbar groß.

Der wichtigste Elektrolytbefund ist, daß Urin-Natrium, mit Ausnahme jüngerer weiblicher Patienten, bei allen Steinkranken signifikant größer ist. Dies steht im Gegensatz zur unverdächtigen Natrium-Ausscheidung/Tag (Tab. 2). Das fraktionelle Natrium liegt bei Gesunden mit 0,44 - 0,54 im, aus der Literatur bekannten Normbereich, bei Steinkranken jedoch um 50 - 100 % höher. Wird Natrium in Klassen ansteigender Werte gegen die prozentuale kumulative Häufigkeit aufgetragen (Abb. 1), so ergibt sich für Gesunde eine Stauchung im unteren Kurventeil, d.h. eine Tendenz zu niedrigen Werten, die bei Kranken praktisch nicht nachweisbar ist. Die Kurve ähnelt jener, die Morgan und Robertson (24) für Calcium mitgeteilt haben. Die Rechtsverschiebung der Regressionsgeraden bei Patienten bestätigt die höheren Natriumwerte, ihr Anstieg ist aber in beiden Populationen identisch.

2. Die gegenseitige Abhängigkeit von Urin-Na, -Ca und -Mg, ihrer molaren Konzentration sowie Beziehungen zum Urinfluß: Die Daten der Tabelle 4 bestätigen die Schlußfolgerungen früherer Untersucher (41; 42) mit drei Ausnahmen: es besteht keine Korrelation zwischen fraktionellem Natrium und Calcium bei Gesunden; mit dem Alter (>40) wird die Beziehung zwischen Calcium- und Magnesium-Excretion bei Gesunden sehr schwach. Sie fehlt völlig bei jüngeren Steinkranken im Gegensatz zu Älteren. Bei vergleichbarem Urinfluß/min stehen dieser und die aktuelle Mineralkonzentration in einer umgekehrten Beziehung. Bezogen auf die Magnesium-Ausscheidung schließt diese Beobachtung eine früher vermutete Abhängigkeit vom Urinfluß aus (12).

3. Der Einfluß des Alters auf Urin-Mineralien und -cAMP (Tab.5):
Bei grober Altersunterteilung ($<40/>40$ Jahre) nehmen Magnesium ($p<0,01$) und Calcium (n.s.) bei den gesunden Vergleichspersonen mit zunehmendem Alter ab. Werden jeweils 10 Prozent der niedrigsten und höchsten Ca-Werte eliminiert (ID_{80}), so wird der altersbedingte Ca-Abfall ebenfalls signifikant. Bei Kranken ist er nicht nachweisbar. Natrium und cAMP zeigen keine altersabhängigen Veränderungen.
Werden beide Populationen altersentsprechend stärker aufgliedert und die Einzelwerte der Patienten dem 95 Prozent-Vertrauensbereich Gesunder gegenübergestellt (Abb.2), so wird die auch von anderen Autoren (25;43) bei Steinpapienten beschriebene Tendenz zu höherem Calcium und niedrigerem Magnesium besser transparent.

4. Beziehungen zwischen Mineralien und cAMP im Urin (Tab.6):
Die Korrelationsdaten (Tab.6) sprechen gegen eine direkte Beziehung zwischen Calcium allein und cAMP und zwischen Natrium und cAMP, aber mehr für eine solche zwischen Magnesium und cAMP, wenn nur jüngere Kontrollpersonen betrachtet werden. Eine beachtliche direkte Beziehung zwischen divalenten Urinkationen außerhalb des 95 Prozent-Vertrauensbereiches Gesunder und cAMP wird bei älteren Patienten beobachtet.

DISKUSSION

Unsere Resultate unter grob standardisierten Bedingungen sind in mehrfacher Hinsicht interessant. Bei konstanter Flüssigkeitszufuhr ist bei Steinkranken nach 12 - 15 Stunden Fasten die Ausscheidung von Magnesium niedriger, jene von Calcium und besonders von Natrium deutlich höher, die Urinvolumina/min. (Tab.3) und die Ausscheidung von cAMP (Tab.4) sind etwa gleich groß wie bei Gesunden. Die pathophysiologische Bewertung muß davon ausgehen, daß erstens alle Individuen während eines befristeten Zeitraums vor den Untersuchungen eine ähnliche Diät in Bezug auf Natrium, Calcium und Magnesium eingenommen haben; zweitens, daß in beiden Populationen keine Fälle mit

normo- oder hypercalcämischer, aber sonst autonomer Überfunktion der Nebenschilddrüsen enthalten sind. Der erste Punkt könnte bezweifelt werden, da die meisten Ärzte Patienten mit Steinbildung den Rat geben, eine Ca-arme Diät (gewöhnlich milch- und milchproduktarm) und reichlich Flüssigkeit einzunehmen mit dem Resultat größerer Urinvolumina/Tag (Tab.2). Dies könnte trotz strikter Anweisung (s. Patienten und Methoden) zu einer Mehreinnahme von Kohlenhydraten und Proteinen führen, sowie einem milden Grad von Expansion des extrazellulären Volumens. Andere Berichte zeigten, daß die orale Zufuhr der ersteren zu einer Erhöhung von Urin-Calcium und -Magnesium führt (13;17), jene von Protein auch Urin-Phosphat steigert (1;7). Volumenexpansion steigert die Excretion von Phosphat (39) und Harnsäure (38) über eine Hemmung der proximal-tubulären Reabsorption. Der zweite Punkt ist vollständig verwirklicht, wenn die Serum-Konzentration an ionisiertem Calcium als Maß der Nebenschilddrüsenfunktion akzeptiert wird und normales ionisiertes Calcium (Abb.1) und Nüchtern-cAMP (Abb.2) im Urin gegen eine Überfunktion sprechen. Von Coe et al. (4) wurde auf einen renalen Ca-Verlust (renal hypercalciuria) mit der Entwicklung eines sekundären HPT hingewiesen und von Pak et al. (27) auf eine Assoziation dessen mit Erhöhung des Nüchtern-cAMP im Urin gefolgert. Unsere Einzelwerte von Ca und cAMP (Abb.2) und die fehlende direkte Beziehung zwischen beiden (Tab.6) lassen es unwahrscheinlich werden, daß dieser Typ von Hypercalciurie und Stimulation der Nebenschilddrüsen in unseren Gruppen häufig vertreten war. Das gegenüber Gesunden höhere Serum-Ca (gesamtes und ultrafiltrierbares; Tab.1) steht dieser Aussage nicht entgegen, da gleichzeitig auch Gesamtprotein höher ist. Die Normalisierung des Serum-Ca auf eine bestimmte Protein-Konzentration würde die Unterschiede völlig beseitigen. Außerdem besteht keine Beziehung zwischen ultrafiltrierbarem Serum-Ca und seiner Urin-Ausscheidung ($r=0,1$; nicht dargestellt) wie es bei HPT zu erwarten ist.

Magnesium ist vorwiegend intrazellulär lokalisiert (18), d.h. geringe Schwankungen der relativ niedrigen extrazellulären Konzentration werden rasch kompensiert. Das bei Steinkranken im Ultrafiltrat niedrigere Mg (Tab.1) (36) könnte daher einen latenten Mg-Mangel anzeigen oder eine stärkere Affinität zwischen Plasma-Carrier und Liganden mit daraus resultierender Änderung der tubulären Transportcharakteristik für Magnesium. Die Folge des bei Patienten niedrigeren tubulären Mg-load ist nicht, wie zur Aufrechterhaltung eines normalen Urin-Mg zu erwarten wäre, eine verminderte Netto-Reabsorption, sondern eine leichte Zunahme (fraktionelle Ausscheidung; Tab.3). Das gering niedrigere Urin-Mg in Gegenwart mäßiger Salurese läßt daher vermuten, daß die Mg-Reabsorption beim Menschen, wie auch beim Hund (3), noch von anderen Na-unabhängigen Mechanismen kontrolliert wird. Als Folge ergibt sich aus Abb.3, daß auf jedem vorgegebenen Exkretionsniveau von Ca und Mg das molare Verhältnis beider Ionen bei Steinkranken signifikant höher ist.

Es wird allgemein angenommen, daß die proximale Phosphat-Reabsorption nahezu quantitativ das Urin-Phosphat determiniert (16). Die Assoziation von niedrigem Nüchtern-Phosphat, vor allem bei jüngeren Steinkranken (37) mit erhöhtem Natrium spricht gegen eine Parathormon-bedingte Natriurese (8).

Eine Erhöhung des Na-Angebots an distale Reabsorptionsstellen aufgrund gesteigerter Nebenschilddrüsen-Aktivität oder eines Grades von Volumenexpansion ist in Gegenwart normaler Proteinkonzentration im Serum (Tab.1) unwahrscheinlich. Daher müßte der distale Tubulus selbst der Ort des Ausgleichs zwischen hohem Nüchtern-Na und unauffälliger Na-Ausscheidung/Tag (Tab.2) sein. Diese These würde entweder das Vorherrschen von Faktoren mit antinatriuretischer Aktivität zwischen frühem Morgen und spätem Abend verlangen oder eine Form von Mineralokortikoid-"escape"-Phänomen wie es beim primären Aldosteronismus unter mäßiger Na-Belastung bekannt wurde (33). Die erste Forderung könnte von den antinatriuretisch wirksamen hydroxylierten Metaboliten des Vitamins D_3 [$25-(OH)-D_3$; $1,25-(OH)_2-D_3$] (29;30)

erfüllt werden, die außerdem über eine verstärkte intestinale Ca-Absorption (35) und Erleichterung der skelettalen Parathormon-Wirkung (32) eine Hypercalciurie induzieren. Da die Höchstwerte an Urin-Ca während der Sommerzeit jenen von 25-(OH)-D_3 im Serum um 1 - 2 Monate vorausgehen (21;28;34), darf zunächst eine kausale Rolle dieser Substanzen an der Na-Homöostase des Steinkranken bezweifelt werden. Untersuchungen zum Tagesrhythmus bei Patienten mit unkomplizierter Ca-Lithiasis fehlen bisher. Es ist jedoch denkbar, daß auch bei ihnen nicht die aktuelle Konzentration der Metaboliten die kritische Determinante ist, sondern die Poolgröße von $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ und dessen Umsatzrate, die bei primärem HPT um das 2 - 3 fache gesteigert ist (20).

Auf der Basis des bisherigen Wissens könnte eine primäre Störung des Mineralokortikoid-Stoffwechsels das höhere Exkretionsniveau von Na und Ca bei Steinkranken und die bei diesen stärkere Korrelation beider Ionen (Tab.5) besser erklären. Es ist bekannt, daß die Mehrzahl dieser Kranken nach einer definierten oralen Ca-Belastung eine verstärkte intestinale Ca-Absorption und konsekutiv erhöhtes Urin-Ca zeigen. Außerdem zeigen die Daten von Ireland und Fordtran (14), daß zumindest bei Gesunden der jejunale Ca-Transport gegen ein Konzentrationsgefälle in der Dünndarmmukosazelle abläuft und daß seine Intensität von einem identisch intensiven Na-Fluß in der gleichen Richtung begleitet ist. Folglich würde die Annahme der Existenz eines endogenen Natrium-load, das durch intestinale Natrium-Hyperabsorption zustande kommt, gut in das Konzept der "absorptiven Hypercalciurie (26) passen und würde außerdem die Annahme überflüssig machen, daß ein expandiertes extrazelluläres Volumen bei Steinpatienten die einzige Ursache der Nüchtern-Natriurese ist. Zusammen mit der vermehrten Ca-Ausscheidung würde dann die Natriurese aus einer verminderten Natrium-Reabsorption an für Aldosteron unempfindlichen distaltubulären Stellen resultieren, an welchen Na- und Ca-Transport streng gekoppelt sind (33). Obgleich diese Interpretation zum gegenwärtigen Zeitpunkt stark hypothetisch sein muß, würde sie durch das Fehlen einer Korrelation zwischen fraktionellem

Natrium und Calcium bei Gesunden (Tab.5) und dem konstanten molaren Verhältnis Na/Ca in allen Gruppen (Abb.3) gestützt.

Die vorgelegten Daten gestatten die Schlußfolgerung, daß Patienten mit Calciumlithiasis bezüglich ihrer höheren Na-Ausscheidung und des Verhältnisses Urin-Ca/Urin-Mg wahrscheinlich eine homogene Population darstellen. Dies steht im Gegensatz zu mehr inhomogenen Veränderungen ihrer renalen Ausscheidung von Harnsäure, Titrationsazidität (37), Calcium und Oxalsäure (13), die sie offenbar stärker mit Gesunden teilen. Weitere Untersuchungen über die Regulation des Urin- und Körpernatriums bei dieser klinischen Störung sind gerechtfertigt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Ausscheidung von Magnesium (Mg), Calcium (Ca) und Natrium (Na) im Urin wurde bei Patienten untersucht, die Calcium-Nierensteine bei normaler Nierenfunktion hatten, ebenso bei einer entsprechenden Kontrollgruppe (n=60) nach einer freien Kost während 2 Wochen und einer strengen nächtlichen Fastenperiode unmittelbar vor der Untersuchung.

2. In 3 der 4 Steingruppen war die Na-Ausscheidung signifikant erhöht auf Grund der reduzierten tubulären Reabsorption. Bei der Normalpersonen variierte die fraktionierte Na-Ausscheidung zwischen 0,44 und 0,54% der endogenen Kreatinin-Clearance, wohingegen sie bei den Patienten 1% überschritt. Das molare Verhältnis Na/Ca war in allen Gruppen gleich.

3. Cyclisches AMP im Nüchtern-Urin war in beiden Populationen vergleichbar; dies unterstützt die Annahme, daß bei der Mehrheit der Patienten Ca- oder Mg-Verlust über den Urin nicht verantwortlich sein kann für sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei kleinen ausgewählten Gruppen wirken Verluste von zweiwertigen Kationen ähnlich, indem sie zur Stimulation der Nebenschilddrüse führen.

4. Beziehungen zwischen den Mineralien und Natrium offenbaren eine enge Verwandtschaft zwischen Na, Ca und Mg in Bezug auf Clearance und Ausscheidung bei Patienten und Kontrollpersonen. Fraktionierte Natrium- und Calcium-Ausscheidung korrelieren bei Patienten, jedoch nicht bei Normalpersonen. Dies legt nahe, daß bei nicht vorhandener Phosphaturie andere Faktoren als extrazelluläre Volumenzunahme und/oder Hyperparathyreoidismus bei Steinkrankheit wirksam sind.

5. Der Ursprung der Nüchtern-Natriurese und relativen Hypercalciurie kann einer noch nicht ursächlich identifizierten Veränderung in der distalen tubulären Na-Reabsorption zugeschrieben werden.

LEGENDEN

Fig.1. Prozentuale Frequenz der Na-Ausscheidung im Nüchtern-Urin bei gesunden Kontrollpersonen(●) und Stein-Patienten (o) aufgezeichnet im einfachen Wahrscheinlichkeitsnetz. Die Zahlen auf den Kurven geben die Gesamtzahl der Individuen pro Klasse an.

Fig.2. Logarithmische Aufzeichnung von Mg,Ca und cycl.AMP im Nüchtern-Urin in Bezug auf Urin-Kreatinin(Cr) bei Stein-Patienten (●) 5 verschiedener Altersgruppen. Der schraffierte Bezirk zeigt den 95% - Vertrauensbereich der Kontrollpersonen.

Fig.3. Molares Verhältnis Ca/Mg (●) und Na/Ca (o) im Nüchtern-Urin von Kontrollpersonen und Stein-Patienten. Jede Anhäufung von Symbolen stellt den ID₈₀ der individuellen Werte dar. (siehe Tab.4) Die horizontalen Kurven zeigen die Mittelwerte an. Der Grad der Signifikanz wird im Vergleich zu den Kontrollgruppen angegeben. (Rangsummentest nach Wilcoxon).

Tabelle 1. Serum- und individuelle Werte von Patienten mit Calcium-Nierensteinen und gesunden Kontrollen.

Jeder Wert stellt einen Mittelwert $\pm$ SEM dar.

Abkürzungen: <40= jünger, >40= älter als 40 Jahre; TP = Gesamteiweiß; Mg_T, Mg_D: gesamtes und ultrafiltrierbares Magnesium; Ca_T, Ca_D, Ca⁺⁺: gesamtes, ultrafiltrierbares und ionisiertes Calcium. Na, K: Natrium, Kalium; N: Zahl der Personen.

Tabelle 2. Urin-Volumen, Magnesium, Calcium und Natrium pro 24 Std. bei jüngeren (<40) und älteren (>40) Stein-Patienten und entsprechenden Kontrollen. Die Werte bezeichnen den Mittelwert $\pm$ SEM. V_U: Urin-Volumen/Tag.

Tabelle 3. Ausscheidung von Magnesium, Calcium und Natrium im Nüchtern-Urin von Stein-Patienten und gesunden Kontrollen entsprechend Tabelle 1.

Die Daten bezeichnen den Mittelwert $\pm$ SEM.

Abkürzungen: C_{Cr} : Kreatinin-Clearance als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR); V_U : Urin-Volumen/min.;
p: Grad der Signifikanz (t-Test).

Tabelle 4. Streubereich und Mittelwerte von Nüchtern-Magnesium, -Calcium, -Natrium und cyclischem AMP bei jüngeren(<40) und älteren(>40) Stein-Patienten und Kontrollen.

Abkürzungen: ID_{80} '= Streuung, die nach Elimination von 10% der Höchst- und Tiefstwerte übrig bleibt; in Klammern: Zahl der Individuen; p: Grad der Signifikanz (Rangsummentest nach Wilcoxon).

Tabelle 5. Beziehungen zwischen den Urin-Variablen, die für die Interpretation des tubulären Na-, Ca- und Mg-Transportes wichtig sind.

Abkürzungen: X = unabhängige, Y = abhängige Variable;
< 40 = jünger, > 40 = älter als 40 Jahre; N: Zahl der Individuen; R: Korrelationskoeffizient; p: Grad der Signifikanz.

Tabelle 6. Beziehungen zwischen der Ausscheidung von cyclischem AMP und Mineralien (Ca und/oder Mg) oder Na im Nüchtern Urin.

Abkürzungen: siehe Tabelle 5

ABBILDUNG 1

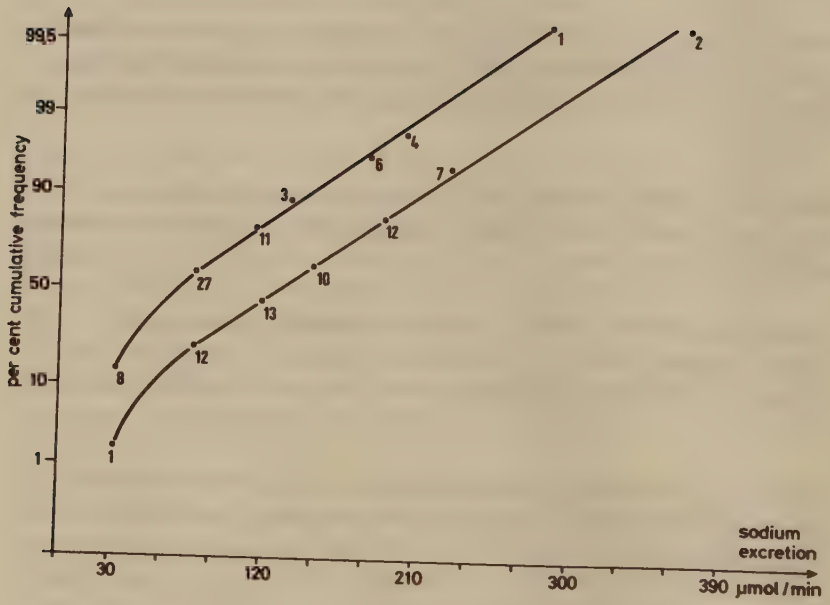


ABBILDUNG 2

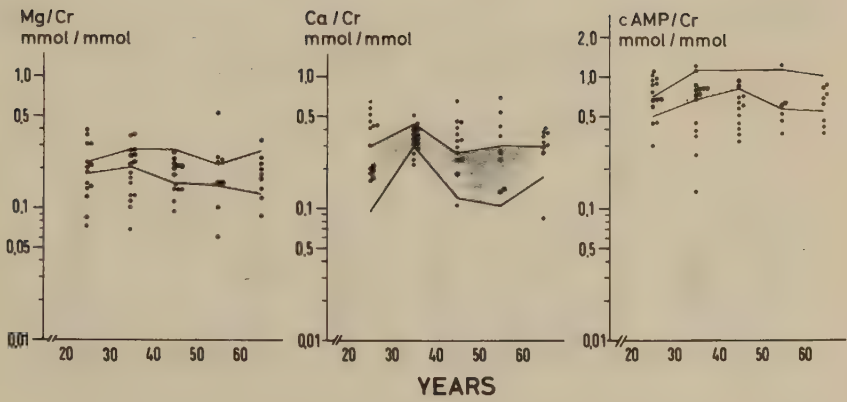


ABBILDUNG 3

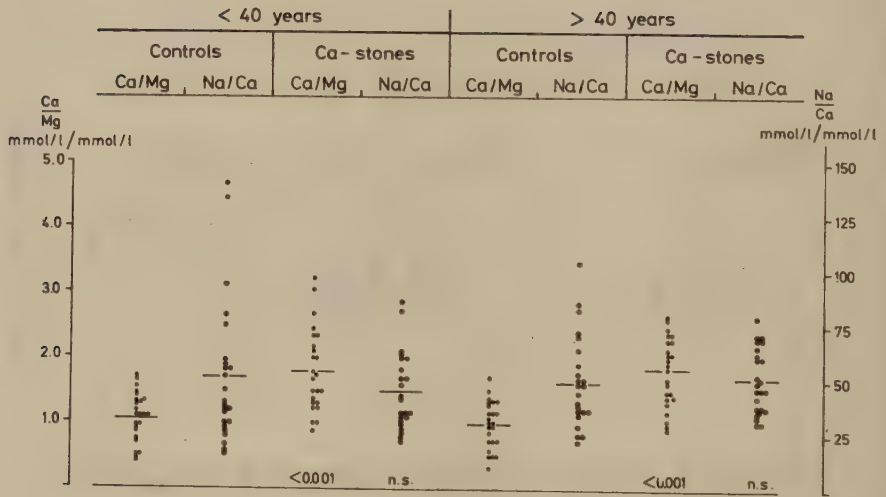


TABELLE 1

GRUPPEN	GESCHLECHT	ALTER	KÖRPER- OBERFLÄCHE		TP	MG _{TP}	MG _D	CA _{TP}	CA _D	CA ⁺⁺	NA	K
			N	KREATININ- FAKTOR								
				NEOL/L	G/L	MMOL/L	MMOL/L	MMOL/L	MMOL/L	MMOL/L	MMOL/L	MMOL/L
KONTROLLEN	♂	24,9 0,8	15	0,909 0,020	73,3 1,5	0,83 0,01	0,59 0,01	2,52 0,02	1,47 0,03		144,7 2,3	
CA-STEINE	♂	33,7 1,5	15	0,926 0,015	74,5 1,0	0,79 0,02	0,55 0,01	2,53 0,02	1,49 0,03	1,18 0,02	144,6 1,2	4,39 0,07
KONTROLLEN	♀	27,1 1,4	15	1,029 0,010	70,7 0,8	0,79 0,01	0,54 0,01	2,45 0,02	1,45 0,01		145,3 0,7	
CA-STEINE	♀	29,6 1,7	15	1,046 0,020	71,5 1,2	0,81 0,02	0,56 0,01	2,51 0,03	1,47 0,03	1,13 0,03	148,2 1,3	4,40 0,10
KONTROLLEN	♂	54,2 2,5	15	0,971 0,030	69,9 0,8	0,86 0,02	0,59 0,01	2,43 0,02	1,43 0,01		146,7 0,8	
CA-STEINE	♂	55,1 2,2	15	0,934 0,013	74,5 1,3	0,79 0,02	0,55 0,01	2,48 0,02	1,47 0,03	1,11 0,04	144,3 1,1	4,34 0,08
KONTROLLEN	♀	51,9 1,7	15	1,010 0,016	70,8 1,0	0,83 0,02	0,58 0,01	2,36 0,02	1,42 0,02		147,1 0,4	
CA-STEINE	♀	55,0 2,3	15	0,996 0,017	73,5 1,0	0,82 0,02	0,58 0,02	2,44 0,03	1,48 0,03	1,12 0,04	146,1 1,2	4,49 0,08

TABELLE 2

GRUPPEN	N	KÖRPEROBERFLÄCHEN KORREKTUR FAKTOR	V _U ML	MAGNESIUM MMOL	CALCIUM MMOL	NATRIUM MMOL
KONTROLLEN	11	0,942	1253	4,90	4,45	184
<40	(78,4 ♀)	0,030	88	0,41	0,48	14
CA-STEINE	11	0,985	1880	4,44	6,98	192
<40	(78,4 ♀)	0,070	245	0,49	0,85	19
KONTROLLEN	13	0,983	1078	3,79	4,00	132
>40	(108,3 ♀)	0,021	112	0,33	0,63	14
CA-STEINE	13	0,905	1844	3,83	5,95	180
>40	(108,3 ♀)	0,013	190	0,58	0,60	25

TABELLE 3

MAGNESIUM

		V_U	C_{CR}	AUSSCHIEDUNG	AUSSCHIEDUNG PRO NEPHRON	CLEARANCE	FRAKTIONELLE AUSSCHIEDUNG	AUSSCHIEDUNG
		ML/MIN	ML/MIN	UMOL/MIN	UMOL/MIN/100ML GFR	ML/MIN		UMOL/MIN
KONTROLLEN	o	0,81	112	2,23	2,02	3,9	3,47	2,43
40		0,09	7	0,19	0,18	0,4	0,32	0,32
CA-STEINE	o	2,36	118	1,85	1,63	3,4	2,98	3,16
40		0,38	8	0,18	0,19	0,4	0,36	0,27
KONTROLLEN	o	2,62	136	1,96	1,57	3,6	2,95	2,22
40		0,43	10	0,27	0,26	0,5	0,52	0,44
CA-STEINE	o	2,78	112	1,73	1,54	3,1	2,75	2,71
40		0,43	13	0,28	0,21	0,5	0,36	0,34
KONTROLLEN	o	1,94	109	1,28	1,25	2,2	2,10	1,85
40		0,34	9	0,16	0,18	0,3	0,28	0,42
CA-STEINE	o	2,21	107	1,72	1,69	3,1	3,05	2,86
40		0,33	8	0,20	0,22	0,4	0,38	0,38
KONTROLLEN	o	1,88	106	1,72	1,65	2,9	2,87	1,74
40		0,30	6	0,21	0,19	0,3	0,33	0,25
CA-STEINE	o	2,41	113	1,45	1,33	2,5	2,31	2,80
40		0,41	11	0,21	0,14	0,4	0,25	0,36

p<0,05

p<0,025

CALCIUM

AUSSCHIEDUNG PRO
NEPHRON
UMOL/MIN/100 ML GFR

CLEARANCE
ML/MIN

FRAKTIONELLE
AUSSCHIEDUNG

NATRIUM

AUSSCHIEDUNG
UMOL/MIN

CLEARANCE
ML/MIN

FRAKTIONELLE
AUSSCHIEDUNG

2,14	1,6	1,45	73,8	0,5	0,49
0,27	0,2	0,17	10,7	0,1	0,07
			p<0,005	p<0,005	p<0,02
2,74	2,1	1,84	128,5	0,9	0,79
0,22	0,2	0,15	12,3	0,1	0,09
1,72	1,5	1,18	101,0	0,7	0,54
0,36	0,3	0,25	18,3	0,1	0,10
2,48	1,9	1,69	124,5	0,8	0,79
0,24	0,2	0,17	14,1	0,1	0,10
1,64	1,3	1,15	81,0	0,6	0,51
0,35	0,3	0,25	12,1	0,1	0,05
p<0,05			p<0,005	p<0,005	p<0,001
2,72	1,7	1,68	154,7	1,1	1,03
0,30	0,2	0,18	18,4	0,1	0,11
1,64	1,5	1,56	71,1	0,5	0,44
0,23	0,3	0,37	11,7	0,1	0,06
p<0,02			p<0,01	p<0,02	p<0,005
2,56	1,9	1,72	144,2	1,0	0,85
0,29	0,2	0,19	23,7	0,2	0,10

TABELLE 4

KONTROLLEN	MAGNESIUM		CALCIUM		NATRIUM		CYCLISCHES AMP	
	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN	AUSSCHIEDUNG MOL./MIN
	< 40	> 40	< 40	> 40	< 40	> 40	< 40	> 40
KONTROLLEN STREUUNG MITTELWERT	0,66-4,21 2,16 (28)	0,30-3,58 1,50 (29)	0,25-5,13 2,71 (29)	0,33-5,15 1,47 (28)	17,3-285,6 70,5 (29)	14,4-202,8 71,2 (28)	2,8-15,0 5,7 (29)	3,9-11,1 5,7 (25)
	P < 0,01		N.S.		N.S.		N.S.	
ID 80	1,10-2,99 (22)	0,61-2,09 (23)	0,64-4,10 (23)	0,61-2,83 (22)	31,1-138,4 (23)	30,7-105,6 (22)	3,9-11,8 (25)	4,9-10,0 (19)
	P < 0,01		P < 0,05		N.S.		N.S.	
CA-STEINE STREUUNG MITTELWERT	0,40-3,80 1,59 (30)	0,72-4,02 1,32 (30)	0,93-5,79 2,81 (30)	0,75-6,16 2,56 (30)	55,0-220,5 119,4 (29)	33,0-371,2 139,9 (29)	2,2-11,1 5,8 (29)	1,8-10,6 5,3 (27)
	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
ID 80	0,64-2,69 (24)	0,81-2,58 (24)	1,41-4,35 (24)	1,21-4,65 (24)	58,7-189,0 (23)	52,2-227,2 (23)	3,1-8,6 (23)	3,7-7,5 (21)
	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

TABELLE 5

VARIABLE X : Y	KONTROLLEN			STEIN-BILDNER		
	N	R	P	N	R	P
CLEARANCE (C); ML/MIN						
$C_{NA} : C_{CA}$	54	0.356	< 0.01	57	0.419	< 0.001
$C_{NA} : C_{MG}$	54	0.440	< 0.001	58	0.276	< 0.05
$C_{CA} : C_{MG}$	54	0.490	< 0.001	59	0.531	< 0.001
FRAKTIONELLE (F) AUSSCHIEDUNG : in Prozent						
$F_{NA} : F_{CA}$	54	0.187	n.s.	57	0.341	< 0.01
$F_{NA} : F_{MG}$	54	0.435	< 0.001	57	0.326	< 0.01
$F_{CA} : F_{MG}$	54	0.343	< 0.05	59	0.377	< 0.01
CA UND MG-AUSSCHIEDUNG / MMOL KREATININ						
CA : MG; < 40	30	0.643	< 0.001	30	0.104	n.s.
> 40	30	0.304	n.s.	30	0.631	< 0.001
KONZENTRATIONEN VON CA, MG UND NA						
NA : CA	54	0.540	< 0.001	59	0.616	< 0.001
CA : MG	54	0.835	< 0.001	60	0.671	< 0.001
BEZIEHUNG ZWISCHEN URIN-FLUSS (ML/MIN) UND SALZKONZENTRATION						
FLOW : CA	57	-0.565	< 0.001	60	-0.611	< 0.001
FLOW : MG	57	-0.659	< 0.001	60	-0.657	< 0.001
FLOW : NA	57	-0.582	< 0.001	59	-0.601	< 0.001

TABELLE 6

VARIABLE				KONTROLLEN			STEINBILDNER		
X : Y	N	R	P	H	R	P			
A. SALZ- UND CYCL. AMP - AUSSCHIEDUNG									
CA : cAMP	46	0.012	N.S.	55	-0.076	N.S.			
< 40	27	0.146	N.S.	29	0.107	N.S.			
> 40	19	0.193	N.S.	26	-0.348	N.S.			
Mg : cAMP	48	0.346	< 0.05	55	0.085	N.S.			
< 40	28	0.478	< 0.01	29	0.172	N.S.			
> 40	20	0.295	N.S.	26	0.173	N.S.			
NA : cAMP	47	0.148	N.S.	52	-0.148	N.S.			
< 40	28	0.310	N.S.	27	0.118	N.S.			
> 40	19	0.273	N.S.	25	-0.333	N.S.			
B. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN CA-, MG - AUSSCHIEDUNG UND CYCL. AMP IM URIN VON STEINBILDNERN AUSSERHALB DES 95% - VERTRAUENSBEREICHES DER KONTROLLEN.									
Mg : cAMP				35	0.19	N.S.			
CA : cAMP				30	0.04	N.S.			
(Mg + CA) : cAMP				35	0.067	N.S.			
C. MULTIVARIANTEN-ANALYSE (Mg = x ₁ ; CA = x ₂ ; cAMP = y)									
ALLE STEIN-BILDNER (SIEHE B.)				21	0.297	N.S.			
< 40				11	0.167	N.S.			
> 40				10	0.653	< 0.05			

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anand, C.R. and H.M. Linkswiler
Effect of protein intake on calcium balance of young men
given 500 mg calcium daily.
Journal of Nutrition, 104, 695-700, 1974
2. Bonsness, R.W. and H.H. Tausky
On the colorimetric determination of creatinine by the
Jaffé reaction.
Journal of Biological Chemistry, 158, 581-583, 1945
3. Coburn, J.W., S.G. Massry, L.W. Chapman and C.R. Kleeman
Effects of sodium or calcium infusions on renal magnesium
excretion with normal and reduced filtered load.
Clinical Research, 15, 354, 1967
4. Coe, F.L., J.M. Canterbury, J.J. Firpo and E.Reiss
Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic
hypercalciuria.
The Journal of Clinical Investigation, 52, 134-142, 1973
5. Coe, F.L. and A.G. Kavalach
Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium
lithiasis.
The New England Journal of Medicine, 291, 1344-1350, 1974
6. Evans, R.A., M.A. Forbes, R.A.L. Sutton and L. Watson
Urinary excretion of calcium and magnesium in patients with
calcium-containing renal stones.
The Lancet, 11, 958-961, 1967
7. Fiaschi, E., G. Mioni, G. Maschio, A. D'Angelo and E.Ossi
Calcium and phosphorus metabolism in chronic uremia.
Nephron, 163-180, 1975
8. Gekle, D.
Der Einfluß von Parathormon auf die Nierenfunktion.
I.Tierexperimentelle Untersuchungen.Pflüger's Archiv,
323, 96-120, 1971

9. Gilman, A.G.
A protein binding assay for adenosine 3'-5' cyclic monophosphate.
Proceedings of the National Academy of Sciences, 67, 305-312, 1970
10. Hammarsten, G.
On calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the recurrence of oxaluria.
Comptes Rendues des Travaux du Laboratoire Carlsberg, 17, 83-92, 1929
11. Heaton, F.W. and L.N. Pyrah
Magnesium metabolism in patients with parathyroid disorders.
Clinical Science, 25, 475-485, 1963
12. Heaton, F.W. and A. Hodgkinson
External factors affecting diurnal variation in electrolyte excretion with particular reference to calcium and magnesium.
Clinica Chimica Acta, 8, 246-254, 1963
13. Hodgkinson, A.
Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones.
Clinical Science and Molecular Medicine, 46, 357-367, 1974
14. Ireland, P. and J.S. Fordtran
Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion.
The Journal of Clinical Investigation, 52, 2672-2681, 1973
15. King, R.G. and S.W. Stanbury
Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism.
Clinical Science, 39, 281-303, 1970
16. Knox, F.G., E.F. Schneider, L.R. Willis, J.W. Strandhoy and E.C. Ott
Site and control of phosphate reabsorption by the kidney.
Kidney International, 3, 347-353, 1973

17. Leman, J., W.F. Piering and E.J. Lennon
Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation.
The New England Journal of Medicine, 280, 232-237, 1969
18. MacIntyre, J.
Magnesium metabolism.
Advances in Internal Medicine, 13, 143-154, 1967
19. Margen, S., J.Y. Chu, N.A. Kaufman and D.H. Calloway
Studies in calcium metabolism.
I. The calciuretic effect of dietary protein.
The American Journal of Clinical Nutrition, 27, 584-589, 1974
20. Mawer, B.E., J. Backhouse, L.F. Hill, G.A. Lumb, Priyadarshini de Silva, C.M. Taylor and S.W. Stanbury
Vitamin D metabolism and parathyroid function in man.
Clinical Science and Molecular Medicine, 48, 349-365, 1975
21. McLaughlin, M., P.R. Ragget, A. Fairney, D.J. Brown, E. Lester and M.R. Wills
Seasonal variations in serum 25-Hydroxycholecalciferol in healthy people.
The Lancet, March 30, 536-538, 1974
22. Melnick, J., R.R. Landes, A.A. Hoffman and J.F. Burch
Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi.
Journal of Urology, 105, 119-122, 1971
23. Modlin, M.
Renal calculus in the republic of South Africa.
In: Renal Stone Research Symposium, pp 49-55. Ed. Hodgkinson, A. and Nordin, B.E.C. and Churchill, London, 1969
24. Morgan, B. and W.G. Robertson
The urinary excretion of calcium.
Clinical orthopedics and Related Research, 101, 254-267, 1974
25. Oreopoulos, D.G., M.A.O. Soyannwo and M.G. McGeown
Magnesium excretion after calcium infusions and the significance of the Mg/Ca ratio in patients with renal stones.
In: Renal Stone Research Symposium, pp 263-272.
Ed. Hodgkinson, A. and Nordin, B.E.C.; Churchill, London, 1969

26. Pak, C.Y.C., M. Ohata, C. Lawrence and W. Snyder
The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria.
The Journal of Clinical Investigation, 54, 387-400, 1974
27. Pak, C.Y.C., R. Kaplan, H. Bone, J. Townsend and O. Waters
A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria.
The New England Journal of Medicine, 292, 497-500, 1975
28. Parry, E.S. and J.S. Lister
Sunlight and hypercalciuria.
The Lancet, May 10, 1063-1065, 1975
29. Puschett, J.B., J. Moranz and W.S. Kurnick
Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25-Hydroxycholecalciferol on the renal transport of phosphate, sodium and calcium.
The Journal of Clinical Investigation, 51, 373-386, 1972
30. Puschett, J.B., A. Rastegar, M. Genel, C. Anast and H.F. De Luca
Effects of 25-Hydroxycholecalciferol on urinary electrolyte excretion in hypophosphatemic rickets.
The Lancet, October 19, 920-922, 1974
31. Putman, J.M.
A routine method for determining plasma ionised calcium and its application for the study of congenital heart disease in children.
Clinica Chimica Acta, 32, 33-41, 1972
32. Raisz, L.G., C.L. Trummel and H. Simmson
Induction of bone resorption in tissue culture: prolonged response after brief exposure to parathyroid hormone or 25-hydroxycholecalciferol.
Endocrinology, 90, 744-749, 1972
33. Rastegar, A., Z. Agus, B.T. Connor and M. Goldberg
Renal handling of calcium and phosphate during mineralocorticoid "escape" in man.
Kidney International, 2, 279-286, 1972
34. Robertson, W.G., J.C. Gallagher, D.H. Marshall, M. Peacock and B.E.C. Nordin
Seasonal variations in urinary excretion of calcium.
British Medical Journal, 4, 436-437, 1974

35. Russell, R.G.G., R. Smith, C. Preston, R.J. Walton,
C.G. Woods, R.G. Henderson and A.W. Norman
The effect of 1.25-dihydroxycholecalciferol on renal tubular
reabsorption of phosphate, intestinal absorption of calcium
and bone histology in hypophosphatemic renal tubular rickets.
Clinical Science and Molecular Medicine, 48, 177-186, 1975
36. Schwille, P.O. and W. Ernstberger
Ultrafiltrables Calcium und Magnesium im Serum von Gesunden
und Nierensteinkranken.
Clinica Chimica Acta, 38, 679-685, 1972
37. Schwille, P.O., N.M. Samberger and B. Wach
Fasting uric acid and phosphate in urine and plasma of
renal calcium stone formers.
Nephron, in press.
38. Steele, T.H.
Evidence for altered renal urate reabsorption during
changes in volume of the extracellular fluid.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 74, 288-299,
1969
39. Steele, T.H.
Increased urinary phosphate excretion following volume
expansion in normal man.
Metabolism, 19, 129-139, 1970
40. Takasaki, E. and E. Shimano
The urinary excretion of oxalic acid in urolithiasis.
II. The relationship of oxalic acid and electrolytes in
urine.
Japanese Journal of Urology, 58, 210-216, 1967
41. Walser, M
Renal excretion of alkaline earths.
In: Mineral Metabolism, Vol. III, pp. 236-320, 1969
Ed. Comar, C.L. and Bronner, F., Academic Press, New-York.
42. Walser, M.
Divalent cations: physicochemical state in glomerular
filtrate and urine and renal excretion.
In: Handbook of Physiology; section 8, renal physiology
pp. 555-586. Ed. Geiger, S.R., American Physiological Society,
Washington, 1973

43. Yendt, E.R.

Renal calculi.

Canadian Medical Association Journal, 102, 479-489, 1970

LEBENS LAUF

Als Tochter des Ingenieurs Hans Held und seiner Ehefrau Elfriede Held, geborene Link wurde ich am 7. Februar 1950 in Neuenmarkt geboren. 1956 trat ich in die Volksschule in Thurnau ein; Ostern 1958 wechselte ich nach Nürnberg zur Wilhelm-Löhe-Schule, wo ich am 28. Juni 1969 das Abitur am neusprachlichen Gymnasium ablegte. Mit dem Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 1. August 1975. Seit dem 5. August 1971 bin ich mit Dr. Rolf Schlenk verheiratet.

Offseldrukkerel HOGL, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, Tel. 22990